Iranian Journal of Cancer Care (IJCA) Original Article

Vol. 2 No. 4 Winter 2024

An Overview of the Various Roles and the Effect of Cathepsin D in the Microenvironment of Various Tumors

Saeed Pirmoradi[1*]

1- PhD in Biochemistry, Basic Sciences, Department of Biochemistry, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

E-mail: pirmoradi150@gmail.com

Received: 28 June 2023 Accepted: 7 Sep 2023

Abstract

Introduction: Cancer is still a major and leading health problem worldwide. Lack of early detection, chemoresistance and cancer recurrence mean that extensive research and development is needed in this area.

Methods: : This review study was conducted based on the Prism protocol and searching in international databases (PubMed, Google Scholar, Science). According to the desired strategy, all articles published in English until September 2022 were evaluated using the keywords "microenvironment", "cancer" and "cathepsin D" and the combination of these search words and selected articles with the PRISMA checklist.

Results: The complexity of the tumor microenvironment in the biological environment creates greater challenges for safe, selective and targeted treatments. Existing strategies such as chemotherapy, radiotherapy and anti-angiogenic treatments improve the survival of patients without disease progression and moderately, however, they are all associated with side effects. Therefore, targeting potential candidates in the microenvironment, such as extracellular cathepsin D (CathD), which plays an important role in the development of breast and ovarian cancer, can be a breakthrough in cancer treatment, especially with the use of new therapeutic methods such as immunotherapy and nanotechnology-based therapy.

Conclusions: Finally, in this review study on CathD, the general conclusion was that this compound can be carefully investigated by researchers as a pro-cancer agent and specifically as a pro-angiogenic agent that functions functionally in the tumor microenvironment. take Therefore, possible ways to target this protein as a new therapeutic target compound are discussed and reviewed in research works based on laboratory and clinical processes

Keywords: Tumor microenvironment, Cathepsin D, Cancer, Immunotherapy.

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

دوره ۲، شماره ٤، زمستان ۱٤۰۲

مروری بر بررسی نقش های مختلف و نحوه اثرگزاری کاتپسین D در ریزمحیط تومورهای گوناگون در جهت دستیابی به استراتژیهای درمانی جدید

سعید پیرمرادی[1*]

۱- دکتری بیوشیمی، علوم پایه، گروه بیوشیمی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
ایمیل: pirmoradi150@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۶

چکیده

مقدمه: سرطان همچنان یک مشکل عمده و پیشرو سلامت در سراسر جهان است. عدم تشخیص زودهنگام، مقاومت شیمیایی و عود سرطان به این معنی است که تحقیقات و توسعه گسترده در این زمینه مورد نیاز است.

روش کار: این مطالعه مروری بر اساس پروتکل پریزما و جستجو در پایگاه های بین المللی (PubMed، Google Scholar، Science) انجام شد. با توجه به استراتژی مورد نظر تمام مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی تا سپتامبر ۲۰۲۲ با استفاده از کلمات کلیدی «میکرومحیط»، «سرطان» و «کاتپسین D» و ترکیب این کلمات جستجو و مقالات انتخاب شده با چک لیست PRISMA مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: پیچیدگی ریزمحیط تومور در محیط زیستی، چالش‌های بزرگ‌تری را برای درمان های ایمن، انتخابی و هدفمند داشتن ایجاد می‌کند. استراتژی‌های موجود مانند شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و درمان‌های ضد رگ‌زایی، بقای بیماران را بدون پیشرفت بیماری و به طور متوسط بهبود می‌بخشند اما با این حال همگی انها با عوارض جانبی همراه هستند. بنابراین هدف قرار دادن کاندیداهای بالقوه در ریزمحیط، مانند کاتپسین D خارج سلولی (CathD) که نقش مهمی در ایجاد سرطان سینه و تخمدان دارد می تواند پیشرفتی در درمان سرطان به ویژه با استفاده از روش های درمانی جدید مانند ایمونوتراپی و درمان مبتنی بر فناوری نانو باشد.

نتیجه گیری: در نهایت در این کارمطالعاتی مروری بر روی CathD نتیجه کلی بدین گونه بود که این ترکیب می تواند به عنوان یک عامل پیش سرطانی و به طور خاص یک عامل پیش رگ زایی که به صورت عملکردی در ریزمحیط تومور عمل می کند مورد بررسی دقیق محققین قرار گیرد. بدین خاطر راه های ممکن برای هدف قرار دادن این پروتئین به عنوان یک ترکیب هدف درمانی جدید در کارهای تحقیقاتی مبتنی بر فرایندهای ازمایشگاهی و بالینی مورد بحث وبررسی قرار می گیرد.

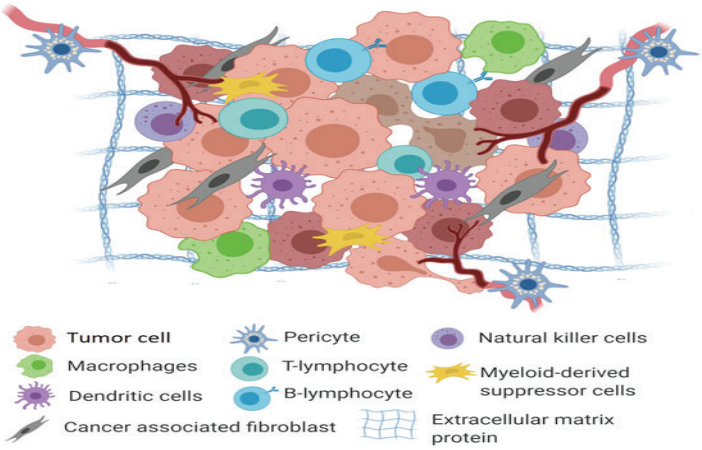
کلیدواژه ها: میکرومحیط تومور ، کاتپسین D، سرطان، ایمونوتراپی.

مقدمه

در سراسر جهان، بیش از ۲,۲۸ میلیون مورد جدید سرطان سینه و تخمدان دارای ریسک مرگ تشخیص داده می‌شود [۱-۲] که مقابله با انها این دو سرطان اصلی برای پزشکان و محققان یک کار دلهره آور است. تا سال ۲۰۲۵ احتمال تخمین افزایش تا بیش از ۲۰ میلیون سالانه سرطان زده میشود که این آمار محققان را وادار به تسریع تحقیقات برای کشف اهداف جدیدتر و توسعه ترکیبات درمانی قوی تر برای غلبه بر مقاومت دارویی و همچنین ریشه کن کردن سلول های سرطانی از محیط زیستی کرده است [۳]. با این حال، این بیماری به دلیل عدم تشخیص زودهنگام، پیچیدگی بیولوژیکی ذاتی و تقاضاهای بالا برای طراحی داروهای ایمن و انتخابی برای محدود کردن رشد تومور به عنوان یک چالش جهانی هنوز باقی مانده است [۴] . اگرچه محققان درک بسیار بهتری از بسیاری از ویژگی‌های سرطان دارند [۵] اما هنوز سیستم‌های پیچیده‌ای که به تومورها اجازه تشکیل

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

می‌دهند باید حل شوند. این ارتباطات پیچیده بین اجزای سلولی و غیر سلولی اندامهای میزبان است که تحت تأثیر سلول‌های تومور به ایجاد فضایی برای رشد غیرقابل کنترل تومورها، حمله به بافتهای محلی، فرار از تخریب موضعی توسط سیستم ایمنی و تحریک رگ‌زایی و متاستاز کمک می‌کند [۶]. این محیط تازه تشکیل شده که در آن تومورها می نشینند و رشد می کنند، به عنوان ریزمحیط تومور شناخته می شود (شکل ۱). تعدادی از سلول‌ها مانند فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAFs)، سلول‌های ایمنی، سلول‌های چربی، سلول‌های عصبی غدد درون‌ریز، خون و شبکه‌های عروقی لنفاوی و سلول‌های تومور به ساخت این جایگاه کمک می‌کنند [۷]. هنگامی که تومورها در این ریزمحیط هیپوکسیک شروع به رشد می کنند هم فاکتورهای رشد موثر در تومور و هم ضد تومور شامل سیتوکین‌ها، وزیکول‌های خارج سلولی، پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) و آنزیم‌های بازسازی‌کننده ECM که تغییراتی را به سمت یک پاسخ پروتومورفو ژنیک‌تر از سلول‌های اطراف ایجاد می‌کنند را ترشح می کنند [۶]. به عنوان مثال، CAFs، پری‌سیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال (ECs) از ریز عروق موضعی و سلول‌های تومور، طیف وسیعی از آنزیم‌ها را ترشح می‌کنند که به طور موثر ECM اطراف را تخریب می‌کنند و اجازه می دهند تا سلول های تومور به بافت میزبان و EC های میکروواسکولار مهاجرت کنند و یک منبع خونی جدید برای تغذیه تومور در حال رشد را تشکیل دهند [۸]. طی چند دهه گذشته، کاتپسین‌های آسپارتیل به‌ویژه کاتپسین (CathD) D، به دلیل حضور خارج سلولی‌شان در ریزمحیطهای تومور توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند و نقش‌های گزارش شده از ان در توسعه و متاستاز تومور بیانگر پتانسیل آن به عنوان اهداف درمانی می باشد [۹]



شکل ۱: تصویری از اجزای سلولی ریزمحیط توموری (۷)

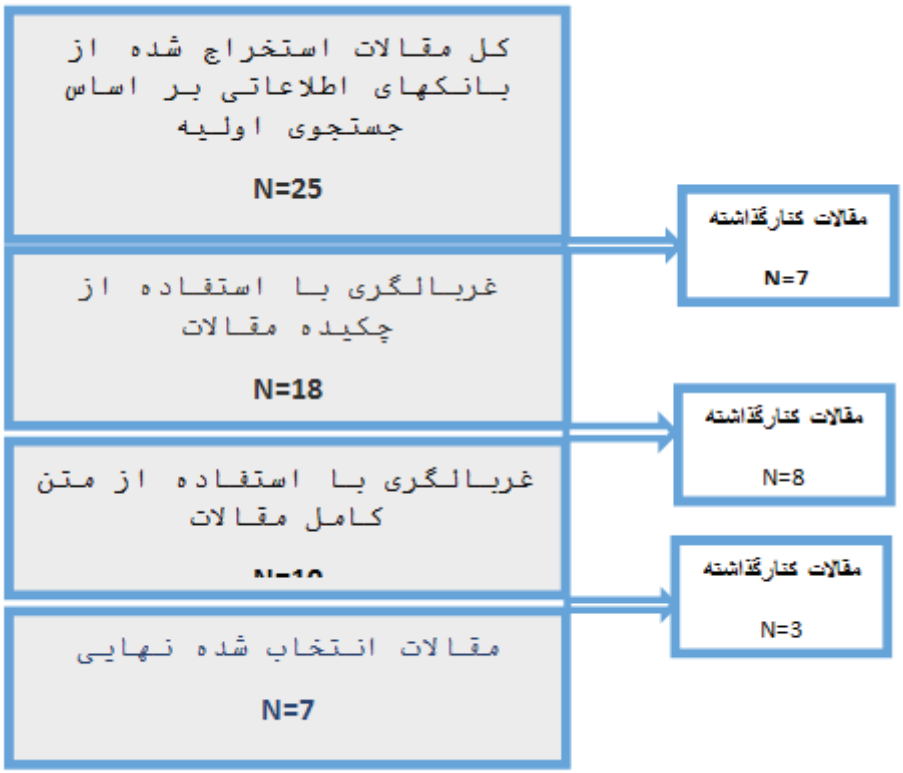
CathD یک اندوپروتئیناز آسپارتیک است که در تمام بافت های انسانی بیان می شود. در لیزوزوم‌ها قرار دارد و پروتئین‌های غیرعملکردی را از نظر پروتئولیتیکی تجزیه می‌کند CathD .در فرآیندهای بیولوژیکی ضروری مانند توسعه و حفظ هموستاز بافتی که در آن اعتقاد بر این است که آنزیمها خارج از محیط اسیدی خود به صورت پروتئولیتیکی عمل می کنند درگیر است [۱۱]. بنابراین، اختلال در بیان و یا عملکرد CathD با آسیب هایی مانند تصلب شرایین، اختلالات عصبی، پوستی و سرطان مرتبط است [۱۲]. همچنین CathD که از سلول‌های تومور به فضای خارج سلولی ترشح می‌شود نقش مهمی در تهاجم و متاستاز سرطان پستان دارد . در یک بررسی وینیارسکی و همکاران بیان و ترشح بیش از حد CathD را در بافت سرطانی و آسیت بیماران مبتلا به سرطان تخمدان گزارش دادند [۱۳] که پاسخ های پیش رگ زایی را مانند تکثیر، مهاجرت و تشکیل لوله های رگ زایی در EC های میکروواسکولار اومنتال موضعی، افزایش می دهد [۱۰]. بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در حال حاضر در سایر انواع سرطان از جمله ریه، پروستات، آندومتر، گلیوم بدخیم و ملانوم نشان داده شده است و این پروتئین به عنوان یک بیومارکر پیش آگهی دهنده در سرطان پستان [۱۴] و یک نشانگر بالقوه در پیش بینی و پیش آگهی آدنوکارسینوم آندومتر در نظر گرفته می شود. این داده ها اهمیت تحقیقات بیشتر در مورد جنبه های بیولوژیکی

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

و هدف درمانی CathD در توسعه سرطان را برجسته می کند که ما در ادامه به شرح برخی از این تغییرات بر پایه ژنتیک و نحوه پردازش و میزان بیان و فرایندهای عملکردی کاتپسین D بر جنبه های مختلف بیماریزایی در حوزه سرطان می پردازیم.

روش کار

این مطالعه یک مطالعه مروری کلاسیک با جستجوی کلید واژه های سرطان، میکرومحیط تومور، کاتپسین D، آنژیوژنز، MAP کینازها، ایمونوتراپی و ترکیب احتمالی انها و سایر کلید واژه های مرتبط با موضوع در بانکهای اطلاعاتی در دسترس مانند ساینس دایرکت ،اسکوپوس،پاب مد و دیگر پایگاههای اطلاعاتی بدون محدودیت زمانی تا سال۲۰۲۲ انجام شد. در این مطالعه تعداد ۲۵ مقاله لاتین با تایید نویسنده مسوول وارد مطالعه شدند در ادامه مطالعه، بعد از بررسی و مطالعه عنوان مقالات و مستندات جستجو شده، مقالات منتخب، براساس چکیده مورد بررسی مجدد قرار گرفته و سپس با مطالعه اجمالی متن کامل مطالعات انتخاب شده بر حسب چکیده، مقالات نهائی برای ورود به مطالعه انتخاب گردید. در گام نهایی کیفیت مقالات استخراج شده متناسب با نوع مطالعه با استفاده از چک لیست های PRISMA مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از غربالگری مقالات با بررسی خلاصه و اصل مقالات، کلیه مقالاتی که دارای معیارهای ورود به پژوهش بودند، وارد ارزیابی و آنالیز نهایی شدند. همچنین تعدادی از مقالات بخاطر نداشتن دیتاهای کافی و مناسب و تکراری بر اساس پروتکل پریزما حذف شدند و در نهایت ۷ مقاله با کیفیت مناسب برای ورود به مطالعه انتخاب شدند که شاکله اصلی مقاله وتفسیر و تشریح اطلاعات گرداوری شده بر مبنای انها صورت گرفت.



نمودار ۱: فلوچارت جستجو، غربالگری و انتخاب مقالات

یافته ها

آغاز قرن جدید، پیشرفت های جدید در تحقیقات سرطان، از جمله گسترش دانش در مورد میکرومحیطهای تومور (TME) را ارائه داد. از آنجا که میکرومحیط های تومورها حاوی نیچ هایی (Niche) هستند که در آن سلول های سرطانی، فیبروبلاست، لنفوسیت ها و سلول های ایمنی و بسیاری فاکتورهای دیگر مانند کاتپسین D ساکن هستند، بدین خاطر آنها نقشی کلیدی در توسعه، تمایز، بقا و

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

تکثیر سلول های سرطانی ایفا می کنند. در طول پیشرفت سرطان، میکرومحیطهای تومور نیز به طور مداوم در حال تغییر و تکامل هستند که این باعث می شود تا سلول های سرطانی بتوانند خود را با شرایط جدید سازگار کنند که در ادامه در این کار مطالعاتی به بررسی تفصیلی یکی ازین موارد بنام کاتپسین D پرداخته شده است. فرایند سنتز این ترکیب (CathD) در مسیر معمولی شبکه آندوپلاسمی / گلژی تنظیم می شود. پس از سنتز در شبکه آندوپلاسمی خشن به عنوان پیش پروکاتپسین D غیرفعال (۴۳ کیلو دالتون) شکافته و گلیکوزیله می شود تا پروکاتپسین (pCathD) D ۵۲ کیلو دالتون حاوی دو الیگوساکارید متصل به انتهای N تغییر داده شده با باقیمانده های مانوز ۶-فسفات (M۶p) در اتصال با امینواسیدهای آسپاراژین ۷۰ و ۱۹۹ تشکیل شود. سپس پروکاتپسین اصلاح شده توسط مسیرهای وابسته به گیرنده M6p (M6PR) در مسیر انتقالی به سمت ساختارهای وزیکولی داخل سلولی مانند آندوزوم ها، لیزوزوم ها و فاگوزوم ها قرار می گیرد [۱۵]. پس از ورود به محیط اسیدی اندوزوم دیررس، M6PRs از pCathD جدا می شود و متعاقباً گروه فسفات حذف می شود. برش پروتئولیتیک پروپپتید (pCathD) 44aa ناشی از سیستئین پروتئاز با pH پایین، شکل فعال آنزیم را ایجاد می کند. پروپپتید نقش اساسی در تا کردن، فعال‌سازی و رساندن پروتئین به لیزوزوم‌ها دارد[۱۶]. این پپتید که در سلول‌های سرطانی بیان می‌شود و از آنها ترشح می‌شود به عنوان یک فاکتور رشد برای سلول‌های تومور نیز عمل می‌کند. فعالیت CathD به شدت در pH=3.5 تنظیم می شود. با این حال، اکنون مشخص شده است که این آنزیم در pH خنثی در سیتوزول سلول‌های آپوپتوزی و در طول انحطاط نوروفیبریلاری و همچنین در پیشرفت سرطان از نظر پروتئولیتکی و غیرپروتئولیتیکی فعال است [۱۷].

نقش های فیزیولوژیکی CathD به عنوان پروتئین داخل سلولی و خارج سلولی علاوه بر فعالیت لیزوزومی، CathD همچنین نقش مهمی در رشد جنین ایفا می کند. یک بلوغ تدریجی در سیستم لیزوزومی مشاهده می شود که با افزایش سطح CathD در تمام بافت ها ارتباط دارد. موش‌های فاقد CathD در طول رشد جنین زنده می‌مانند اما حدود یک ماه پس از تولد به دلیل تخریب قابل توجه عصبی می‌میرند که این نشان‌دهنده نقش اساسی این پروتئین در زیست‌شناسی رشد است. مطالعات بیشتر نشان داد که جهش های مادرزادی در ژن CathD منجر به تولید یک پروتئین غیر فعال آنزیمی میکند که منجر به ایجاد بیماری تخریب عصبی در سگ ها و انسان می شود . در یک مطالعه اخیر، ارتباطی بین کمبود CathD و بیماری پارکینسون نشان داده شد [۱۸]. جالب توجه است که افزایش بیان و فعالیت CathD در سلول‌های قلبی با نارسایی قلبی در موش‌های ماده پس از زایمان مرتبط است [۱۹]. سطوح بالاتر CathD همچنین با افزایش آپوپتوز در مخچه ارتباط دارد که این امر ممکن است در پاتوژنز اوتیسم نقش داشته باشد [۲۰]. سایر عملکردهای CathD مربوط به فعالیت عملکردی آن مانند، برش پروتئین های درون سلولی مرتبط با متابولیسم ناشی از CathD، فعال سازی و تخریب هورمون های پلی پپتیدی و فاکتورهای رشد مانند پلاسمینوژن، پرولاکتین،اندوستاتین، استئوکلسین، تیروگلوبولین، پروتئین های اتصال دهنده به فاکتور رشد شبه انسولین (IGFBP) و کموکاین بافت لنفاوی ثانویه (SLC)؛ فعال سازی پیش سازهای آنزیمی CathB،CathL، و ترانس گلوتامیناز۱ و پردازش فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های آنزیم پروزاپوزین و سیستاتین C نیز مشاهده شده است. اگرچه CathD عمدتاً در لیزوزوم عمل می کند اما در دو دهه اخیر نقش آن در فضای خارج سلولی به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. CathD تحت برخی شرایط، pCathD/CathD می تواند از مسیر هدف گیری معمولی وابسته به ER/Golgi فرار کند و از سلول ها ترشح شود. بنابراین پروتئین در سیتوزول تجمع می یابد و متعاقباً ترشح می شود. اما مکانیسم ترشحی با این حال تا حدودی یک راز باقی مانده است. اعتقاد بر این است که افزودن گروه های کربوهیدرات به CathD در طی اصلاحات پس از ترجمه ممکن است سرنوشت آن را تعیین کند. به عنوان مثال، تونیکامایسین، یک مهارکننده گلیکوزیلاسیون، شکلی غیر گلیکوزیله از CathD را تولید کرده که از سلول های کبدی کشت شده ترشح می شود که این نشان می دهد ساختارهای کربوهیدراتی مرتبط با آنزیم لیزوزومی ممکن است نقش مهمی در هدایت این آنزیم ها داشته باشند. جالب توجه است که CathD در عرق انسان از نظر پروتئولیتیکی در pH=۵.۵ فعال است [۲۱] که این در جهت با شواهد فزاینده در پاتولوژی هایی مانند سرطان که خارج سلولی هستند می باشد.

بیان CathD در سرطان

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

اکنون CathD به عنوان یک پروتئین ترشحی اصلی موجود در ریزمحیط سرطان شناخته شده است. در طول دو دهه گذشته مطالعات نشان داده است که بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در بسیاری از انواع سرطان از جمله سرطان تخمدان، سرطان سینه، سرطان آندومتر،سرطان ریه، گلیوما بدخیم، ملانوم و سرطان پروستات (جدول ۱) مشاهده شده است [۲۲]. همچنین در سرطان سینه، CathD به عنوان یک نشانگر مرتبط با متاستاز در نظر گرفته می‌شود. بدینگونه که بیان بیش از حد CathD در سلول های سرطان سینه با افزایش خطر متاستاز بالینی و بقای کوتاه در سلول های سرطانی بیماران مبتلا به سرطان پستان ارتباط دارد. جالب اینکه افزایش سطح ترشح pCathD نیز در سرم بیماران مبتلا به بدخیمی پستان مشاهده شد. علاوه بر این ماسون و همکارانش برای اولین بار نشان دادند که بیان CathD به تدریج با تمایز پیش‌آدیپوسیت‌ها به سلول های چربی بالغ هم در انسان و هم در موش ارتباط دارد [۲۳]. اختلال درتنظیم CathD همچنین در افراد چاق و موش ها گزارش شده است که نشان دهنده نقش قابل توجهی در افزایش چربی توسط CathD است. از آنجایی که سلول‌های چربی نقش حمایتی در روند رشد پستان دارند و مطالعات بالینی، نقش چاقی را در بروز سرطان پستان گزارش کرده‌اند. تحقیقات قبلی در مورد سرطان تخمدان نشان داد که سطح افزایش یافته بیان CathD با افزایش تمایز تومور و با نوع بافت شناسی پیشرفته بالینی و به عنوان یک شاخص بدخیمی در سرطان سروزی تخمدان مرتبط است. [۲۴] و در بیش از ۷۰ درصد از سرطان های تهاجمی تخمدان نشان داده شده است که CathD را بیان می کنند [۲۵].

جدول ۱: دخالت CathD در مراحل پیشرفت تومور در انواع مختلف سرطان (۱۰)

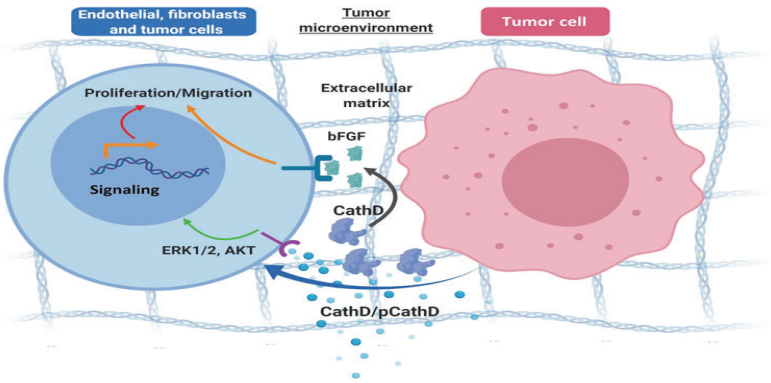
نوع سرطان	میزان متاستازیس	میزان تهاجم	انژیوزنز
سینه	زیاد	زیاد	زیاد
تخمدان	–	–	زیاد
پروستات	زیاد	زیاد	کم
اندومتریال	–	زیاد	–
ملانوسیت	زیاد	زیاد	–
گلیوما	زیاد	زیاد	–
ریه	–	زیاد	–

نقش CathD در پیشرفت تومور

بطور کلی این ترکیب به دو طریق وابسته وغیر وابسته به پروتئولیتیک در پیشرفت تومورها نقش ایفا میکند. طی فرایند وابسته به پروتئولیتیک و پس از انکه مشخص شده است که CathD در ریزمحیط تومور نقش دارد حال تعدادی سوال مطرح می شود که چگونه این آنزیم با pH بهینه ۳,۵ به صورت پروتئولیتیک در حالت خنثی عمل می کند. pH های مطالعات قبلی نشان داد که CathD نقش سیتوزولی درون سلولی را در pH خنثی در القای آپوپتوز ایفا می کند، که این نشان دهنده قابلیت پروتئولیتیک آن در pH های خنثی یا نزدیک به خنثی است. به دلیل نفوذپذیری غشای لیزوزومی، و ورود انزیمها به سیتوزول سلول، به طور فعال دمین برهمکنش BH^3 (Bid) را می شکند تا Bid کوتاه شده (tBid) را تشکیل دهد. سپس tBid ورود Bax به غشای میتوکندری را فعال می کند و منجر به آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری به داخل سیتوزول می شود [۲۶] که این فرایند تا حدی توسط پپستاتین A به تعویق می افتد که یک مهارکننده فعالیت پروتئولیتیک CathD است. نقش CathD در القای آپوپتوز آزمایشگاهی زمانی که یک مهارکننده کاسپاز (Z-VAD-FMK) در ترکیب با pepA کاهش قابل توجهی در مرگ سلولی ایجاد کرد بیشتر تایید شد [۲۷]. علاوه بر این تخریب پروتئین تاو توسط یعنی CathD (pH 7) فعال با فعالیت پروتئولیتیکی سیتوزولی در تخریب نوروفیبریلاری آلزایمر گزارش شده است. این مطالعات قویاً نشان می دهد که CathD در pH های بالاتر از حد مطلوب فعال است [۲۸]. اگرچه می توان استدلال کرد که نقش پیش اپوپتوز برای CathD درون سلولی ممکن است ضد تومور باشد اما این برخلاف مشاهدات

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

مطالعاتی است زیرا نه تنها CathD از سلول های تومور ترشح می شود، بلکه این CathD خارج سلولی ممکن است عملکردهای کلیدی پروتومورزا داشته باشد. برای مثال مشاهده شد که CathD در آزمایش‌های آزمایشگاهی از سلول‌های سرطان سینه MCF7 بیش از حد بیان و ترشح می‌شود که منجر به افزایش رشد تومور و تهاجم در سرطان پستان شد [۲۹]. CathD به طور فعال پروتئین ماتریکس خارج سلولی را در استرومای تومور می شکافد و به سلول های سرطانی اجازه می دهد تا به بافت محلی حمله کنند و فعالیت پلاسمینوژن ترشح شده را تحریک می کندو نیز فعالیت فعال کننده های پلاسمینوژن ترشح شده را با تخریب بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ در pH 6.6 شبیه به ریزمحیط تومور تحریک می کند که این فرآیند می تواند یک عامل کمک کننده در راه اندازی یک آبشار پروتئولیتیک باشد که تهاجم و متاستاز سلول های سرطان سینه را تسهیل می کند [۳۰]. جالب توجه است که نشان داده شده است که در تجزیه انتخابی پروتئین التهابی ماکروفاژ (MIP)-1α (CCL3)، MIP-1β(CCL4) و SLC (CCL21) که به نوبه خود ممکن است بر تولید پاسخ ایمنی ضد تومور، مهاجرت سلول های سرطان سینه یا هر دو فرآیند انسان تأثیر بگذارد نقش ایفا می کند [۳۱]. اگرچه pCathD ترشح شده عموماً از نظر پروتئولیتی غیرفعال در نظر گرفته می شود [۳۲]، اما در ریزمحیط تومور هیپوکسیک و اسیدی این شکل پیش ساز آنزیم ممکن است توسط یک مکانیسم اتوکاتالیستی به فرم بالغ تبدیل شود که این فرمی است که قادر به تجزیه پروتئین های ECM است. بنابراین میتواند فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را آزاد می کند. ترکیبی از تخریب پروتئین‌های ECM و bFGF آزاد شده (شکل۲) و یک فاکتور رشد پیش‌پرولیفراتیو به سلول‌های تومور محلی و ECs اجازه رشد و حمله به بافت میزبان محلی را می‌دهد و به متاستاز تومور کمک می‌کند.



شکل۲ : CathD ترشح شده از سلول های توموری و نقش سرطانی آن در ریزمحیط تومور. بیان بیش از حد pCathD/CathD منجر به ترشح بیش از حد آن در فضای خارج سلولی توسط سلول های تومور می شود CathD فعال از نظر پروتئولیتیک، پروتئین‌های ECM را می‌شکند و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را آزاد می‌کند که رگ‌زایی را القا می‌کند. همچنین باعث تکثیر فیبروبلاست ها و تکثیر و مهاجرت EC ها از طریق فعال سازی مسیرهای ERK۱/۲ و AKT می شود. (۱۵).

در یک مطالعه جدیدتر نشان داده است که هم pCathD و هم CathD بالغ در مهاجرت سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به محل های تومور نقش دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سیتوکین‌ها و کموکاین‌هایی ترشح می‌کنند که هم پاسخ‌های پیشرو و هم ضد تومور را در ریزمحیط تومور ایجاد می‌کنند. انتقال این سلول‌های بنیادی به ریزمحیط تومور ناشی از CathD فرایند تهاجم بیشتر سلول‌های تومور را به بافت اطراف تسهیل می‌کند [۳۳]. این مطالعه همچنین نشان داد که pCathD به عنوان یک محرک قوی مهاجرت MSC عمل می کند.

اما در شیوه غیرپروتئولیتیک بر اساس یکسریگزارشات مشخص شده که pCathD به عنوان یک میتوژن به عنوان یک لیگاند پروتئینی، به جای آنزیمی، برای تحریک سلول MCF7 از طریق مکانیسم اتوکرین عمل می کند. در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی نقش پیش‌رگ‌زایی غیرپروتئولیتیکی را برای CathD هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهند. به عنوان مثال در زنوگرافت (رده سلولی 3Y-Ad12 ترانسفکت شده با نوع وحشی و/یا جهش یافته Asn231 CathD) در یک مدل موش آتیمیک مشخص شد که بیان بیش از حد CathD

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

با افزایش تراکم عروقی مرتبط است. در این موش‌ها، افزایش ۱,۵ و ۱,۹ برابری در تراکم رگ‌های کوچک به ترتیب در گروه‌های CathD و CathD-Asn231 (موش‌های ترانسفکت‌شده از نظر پروتئولیتیکی غیرفعال) مشاهده شد که نشان می‌دهد که CathD از طریق مکانیسم ناشناخته ای غیر از فعالیت پروتئولیتیک خود اثرات رگ زایی را القا می کند. مطالعه دیگری گزارش داد که هم pCathD و هم CathD تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطان سینه، فیبروبلاست‌ها و ECs را به صورت وابسته به پروتئولیتیک و مستقل از پروتئولیتیک القا می‌کنند. در تحقیقی بر روی مسیرهای غیر VEGF بالقوه در القای رگزایی تومور در سرطان تخمدان اپیتلیال (EOC) عوامل ترشحی مانند CathD، CathL و IGFBP7 را هم در شرایط in vitro و هم in vivo دخیل داده شدند (جدول ۲) [۲۳].

جدول۲: عوامل پیش رگ زایی ترشح شده توسط سلول های سرطانی تخمدان (۱۳)

فعالسازی	عملکرد
فاکتور رشد VEGF	رگزایی و نفوذپذیری را تحریک می کند.
کاتپسین D	تکثیر EC و مهاجرت را تحریک می کند.
کاتپسین L	تکثیر EC و مهاجرت را تحریک می کند.
انژیوپویتین-۱ و گیرنده Tie2	Ang1، عروق را با تقویت فعل و انفعالات اندوتلیال-عضله صاف تثبیت می کند. Tie2R، نفوذپذیری را مهار می کند.
فاکتور رشد فیبروبلاستی(FGF)	رگ زایی و آنژیوژنز را تحریک می کند.
TGF-B	با تحریک تولید ECM عروق را تثبیت می کند.
عامل رشد اپیدرمی اتصال دهنده هپارین شبه فاکتور رشد	اتصال به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و باعث رگزایی می شود.
اینترلوکین -6(IL6)	باعث مهاجرت EC ها در مزانتر در EOC می شود.
اینترلوکین-8(IL8)	بیان VEGF و فعال سازی اتوکرین VEGFR2 را در EC ها تحریک می کند.

افزایش ترشح CathD نیز از رده های سلولی سرطان EOC (SKOV3 و A2780) مشاهده [۵۵]. در این مطالعه نشان داده شد که CathD اگزوژن باعث تکثیر و مهاجرت EC های میکروواسکولار ذهنی انسان می شود که نشان دهنده نقش میتوژنیک برای این آنزیم است [۱۱]. پیشتر این پاسخ پیش رگ زایی با نشان دادن فعال شدن مسیرهای سیگنال دهی پایین دست (ERK1/2 و AKT) در پاسخ به CathD در این سلول ها تأیید شد که با مطالعه ای که در آن CathD غیرفعال پروتئولیتیکی باعث القای تکثیر فیبروبلاست پوست انسان از طریق فعال سازی مسیر [MAPK/ERK1/2] شد مطابقت داشت (شکل۲) [۱۳]. CathD ترشح شده توسط EOC به صورت موضعی پاسخ های رگ زایی و تکثیر و مهاجرت EC را در طی مراحل اولیه توسعه تومور ثانویه، یعنی در یک محیط اسیدی و پیش هیپوکسیک القا می کند. با این حال، هنگامی که کانون‌های تومور ثانویه در امنتوم ایجاد می‌شوند، CathD ممکن است به صورت پروتئولیتیکی در ریزمحیط تومور عمل کند تا روند متاستاتیک را تسریع کند [۳۴]. همچنین مشاهده شد که CathD باعث ایجاد رگ خونی در مدل غشای کوریوآلانتوئیک جوجه (CAM) می شود. نقش CathD در رگ زایی با مشاهده این که مهاجرت EC های ورید ناف انسانی و تشکیل لوله رگ زایی در شرایط آزمایشگاهی زمانی که سلول ها با CathD خالص فعال درمان می شدند، بیشتر نشان داده شد. همانطور که قبلاً ذکر شد، CathD فعال از نظر پروتئولیتیک نیز برای القای رگزایی در سرطان پستان با جدا کردن و آزاد کردن bFGF پیش رگ زایی متصل به ECM پیشنهاد شده است . مطالعات مختلف از این پیشنهاد حمایت می‌کنند که CathD می‌تواند از طریق عمل پروتئولیتیک و مکانیسم ناشناخته‌ای که به فعالیت پروتئولیتیک آن وابسته نیست، پاسخ‌های پیش‌رگ‌زایی را القا کند. در مقابل همچنین مشاهده شده است که فعالیت CathD ممکن است ضد رگ‌زایی باشدبدینگونه که pCathD ترشح شده توسط سلول های سرطان پروستات نقشی احتمالی در تولید آنژیواستاتین از طریق پروتئولیز دارد که یک مهارکننده خاص رگزایی در شرایط آزمایشگاهی و همچنین در داخل بدن شواهد زیادی وجود دارد که CathD ممکن است از طریق مکانیسم‌های وابسته به پروتئولیتیک و مستقل از پروتئولیتیک پاسخ‌های میتوژنیک را در سلول‌های ریزمحیط تومور القا کند. ویگنون

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

و همکاران نشان داد که پیش‌ساز pCathD، CathD، رشد غیرپروتئولیتی سلول‌های سرطان سینه MCF7 را در شرایط ازمایشگاهی القا می‌کند. افزایش قابل توجهی در تکثیر فیبروبلاست CCD45K پوست انسان، تحرک و ظرفیت تهاجمی نیز مشاهده شد که توسط CathD فعال و غیرفعال از نظر پروتئولیتیکی القا شده است [۱۳]. این امر باعث تحقیق در مورد مولکول گیرنده هدف در این سلول ها شد و محققان کاهش نسبی در تکثیر فیبروبلاست را در حضور M6P و pCathD مشاهده کردند. مطالعات بیشتر در مورد بررسی اثرات CathD بر سلول های تومور، رشد سریع سلول های تومور 3Y1-Ad12 موش صحرایی 3Y1-Ad12 با cDNA ترانسفکت شده با CathD انسانی را در شرایط آزمایشگاهی، با افزایش پتانسیل متاستاتیک تجربی در داخل بدن گزارش کردند. علاوه بر این، تکثیر سلول‌های 3Y1-Ad12 در پاسخ به CathD نوع وحشی و جهش‌یافته (Asn 231، غیرفعال پروتئولیتیکی) در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی القا شد. بر اساس مطالعه قبلی، محققین آزمایش کردند که آیا M6P از تکثیر ناشی از CathD جلوگیری می کند یا خیر و به این نتیجه رسیدند که M6P با آن رقابت نمی کند. تعامل CathD با M۶PR، نشان دهنده یک گیرنده جدید، بنام پروتئین ۱ مرتبط با گیرنده LDL (LRP1)) است که در القای پاسخ سلولی نقش دارد.از طرف دیگر، سلولهای تومور بطور مداوم با ریز محیط اطراف ارتباط برقرار می کنند و هدف قرار دادن ریزمحیط تومور می تواند درمانهای سنتی را تکمیل کرده و نتایج درمانی را برای این بدخیمی ها بهبود بخشد.

جدول۳ : مقالات انتخابی نهایی

ردیف	مقاله انتخابی	سال انتشار
1	Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, Shi Y, Hu G, Sun Y. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. BMC medicine. 2015 Dec;13(1):1-4. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0278-7	2015
2	Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin D non-proteolytically induces proliferation and migration in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 and PI3K/AKT pathways. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2018 Jan 1;1865(1):25-33.https:// doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.005	2018
3	Whatmore JL, pranjol MZ. Cathepsin D in the tumor microenvironment of breast and ovarian cancers. Tumor Microenvironment: Molecular Players–Part A. 2020:1-6.https://doi.org/10.1038/ng.2563	2020
4	Winiarski BK, Cope N, Alexander M, Pilling LC, Warren S, Acheson N, Gutowski NJ, Whatmore JL. Clinical relevance of increased endothelial and mesothelial expression of proangiogenic proteases and VEGFA in the omentum of patients with metastatic ovarian high-grade serous carcinoma. Translational oncology. 2014 Apr 1;7(2):267-76. https://doi.org/10.1016/ j.tranon.2014.02.013	2014
5	Wojtukiewicz MZ, Pogorzelska M, Politynska B. Immunotherapy for triple negative breast cancer: the end of the beginning or the beginning of the end?. Cancer and Metastasis Reviews. 2022 Sep;41(3):465-9. https:// doi: 10.1007/s10555-022-10060-4	2022
6	Alcaraz LB, Mallavialle A, David T, Derocq D, Delolme F, Dieryckx C, Mollevi C, Boissière-Michot F, Simony-Lafontaine J, Du Manoir S, Huesgen PF. A 9-kDa matricellular SPARC fragment released by cathepsin D exhibits pro-tumor activity in the triple-negative breast cancer microenvironment. Theranostics. 2021;11(13):6173. https://.doi.org/10.7150/thno.58254	2021
7	Ketterer S, Mitschke J, Ketscher A, Schlimpert M, Reichardt W, Baeuerle N, Hess ME, Metzger P, Boerries M, Peters C, Kammerer B. Cathepsin D deficiency in mammary epithelium transiently stalls breast cancer by interference with mTORC1 signaling. Nature communications. 2020 Oct 12;11(1):5133. https://doi: 10.1038/s41467-020-18935-2	2020

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

بحث

تومورزایی یک فرآیند پیچیده و پویا است. میکرو محیط تومورها نقش مهمی در شکل گیری، آغاز و پیشرفت تومورها بر عهده دارد.مطالعات انجام شده بر روی تحولات نئوپلاستی که بر رویدادهای میکرومحیطهای تومورها متمرکز شده اند اثرگذاری آن در پیشرفت تومور را نشان می دهند. پیش از متاستاز تومورها، تومورهای اولیه فاکتورهایی را ترشح می کنند که این باعث ایجاد یک محیط مناسب متابولیکی پیش از متاستاز تومورها می- شود، این شرایط، میکرومحیط را برای رشد بهتر و مناسب تر تومور مهیا می کند (۴۴). بطور کلی طی مطالعات مختلف مشخص شد تولید بیش از حد ترشح CathD می‌تواند از طریق تأثیر مستقیم بر سلول‌های سرطانی و سلول‌های استرومایی مانند فیبروبلاست‌ها و ECs به‌طور غیرپروتئولیتیکی و غیرمستقیم از طریق شکافتن پروتئین‌های ECM، سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها به صورت موضعی در جهت پیشرفت تومور کمک کند. اخیرا طی برخی مطالعات نشان داده شد که CathD خارجی فرایند تکثیر و مهاجرت را در EC های میکروواسکولار انسان طی فرایند متاستاز سرطان تخمدان از طریق القای فسفوریلاسیون مسیرهای سیگنالینگ وابسته به ERK1/2 و PI3K/AKT به شیوه‌ای مستقل از پروتئولیتیک افزایش می‌دهد، که این نشان دهنده فعال‌سازی یک رسپتورتیروزین کیناز است [۱۱]. همچنین CathD با اتصال به گیرنده LRP1 باعث رشد فیبروبلاست ها می شود که به طور بالقوه می تواند در تکثیر CAF به رشد تومور در ریزمحیط تومور بیشتر کمک کند [۳۵]. از عوامل کلیدی تومورزای دیگر در TME پری سیت های مرتبط با تومور هستند این ترکیبات از طریق یک تلاقی تنظیم‌شده pericyte-EC، نقش مهمی در تثبیت عروق میکروواسکولار تحت شرایط فیزیولوژیک دارند که این ارتباط نزدیک بین EC و پری‌سیت‌ها به این معنی است که رگ‌های موجود در فرایند رگ‌زایی از نظر عملکردی و پایداری دارای شرایط پایدارتری از آن‌هایی هستند که فاقد پشتیبانی پری‌سیت‌ها هستند [۳۶]. پس بطور کلی CathD باعث تکثیر EC، مهاجرت و رگزایی در TME می شود، همچنین می تواند نقشی تنظیمی در ارتباط بین EC و پری سیت ها داشته باشد بطوری که در یک مطالعه اخیر مشخص شد که EC های میکروواسکولار شبکیه انسانی تحت درمان با CathD و پری سیت های شبکیه انسانی، منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی از طریق تنظیم پروتئین های مرتبط با اتصالات سلولی، کاهش بیان گیرنده فاکتور رشد مشتق شده از پلاکتها (مورد نیاز برای بقای پری سیت) و افزایش بیان عامل بی ثبات کننده عروق آنژیوپویتین-۲ در رتینوپاتی دیابتی میشوند. جالب توجه است که لیگاند CathD از طریق اتصال به گیرنده M6PR منجر به فعال شدن مسیر سیگنال دهی پایین دست پروتئین کیناز C-α/ Ca2+/ پروتئین کیناز II وابسته به کالمودولین در هر دو گروه سلولی EC و پری سیت شد که این منجر به یک تعامل بی ثبات کننده در EC-pericyte می شود [۳۷]. Birbrair و همکاران به طور خاص پری سیت های نوع ۲ را شناسایی کردند که نقش عمده ای در بازسازی عروق تومور ایفا می کنند. بنابراین یک نقش بالقوه برای CathD در TME می‌تواند القای اختلال در یک ارتباط عادی و EC-pericyte و بی نظمی عملکرد پری‌سیتی باشد که منجر به ایجاد یک ریز عروق تومور بی‌ثبات می‌شود. با این حال، این فرضیه کلی نیاز به بررسی دارد زیرا هم ECs و هم پری‌سیت‌ها ناهمگونی گسترده‌ای را در سیستم‌های اندام مختلف نشان می‌دهند [۳۶]. استراتژی های مرسوم ضد سرطان مانند شیمی درمانی، رادیوتراپی، آنتی بادی مونوکلونال ضد VEGF بواسیزوماب (Avastin) [۳۷،۳۸] و درمان ضد رگ زایی برای درمان بیماری های پیشرفته که در دسترس هستند دارای که نکته مهم عملکردی هستند بدینگونه که همگی انها اثرات ضد رگ زایی دارند. اما بسیاری از آنها عوارض جانبی را گزارش کرده اند که ایمنی را در بیماران محدود می کند [۳۹]. بنابراین تمرکز بر اهداف درمانی جدید، مانند CathD خارج سلولی چه در شکل پروتئولیتیک و چه غیر پروتئولیتیک، ضروری است. در یک مطالعه اخیراً یک اثر ضد توموری برای آنتی بادی ضد CathD در مدلهای موش های سرطان سینه سه گانه منفی (TNBC) را نشان داده شده است [۱۷]. TNBC که ۱۵ تا ۲۰ درصد از کل موارد سرطان سینه را تشکیل می دهد که فاقد بیان بیش از حد گیرنده های استروژن، گیرنده های پروژسترون و گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER-2) هستند [۴۰]. هدف قرار دادن CathD خارج سلولی که در TNBC [۴۱] بیش از حد بیان می شود و یک نشانگر قوی برای پیش آگهی ضعیف در بیماران سرطان پستان

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

(بـا اثـرات قـوی تقویـت کننـده تومـور) اسـت از طریـق یـک رویکـرد ایمونوتراپـی مـی توانـد دارای اهمیـت بالینـی باشـد. در ایـن مطالعـه گـزارش داده شـد کـه دو آنتـی بـادی ضـد CathD انسـانی بـه طـور موثـر بـه CathD انسـان و مـوش حتـی در pH پاییـن ریزمحیـط TNBC متصـل مـی شـوند و بـه طـور قابـل توجهـی رشـد تومـور را در سـه مـدل مختلـف مـوش TNBC (زنوگرافـت سـلولی MDAMB-231 و دو زنوگرافـت مشـتق از بیمـار TNBC) بـدون عـواض جانبـی مهـار میکننـد [۱۷]. جالـب توجـه اسـت کـه ایـن آنتـی بـادی از بـه کارگیـری ماکروفاژهـای مرتبـط بـا تومـور (TAMs) و سـلول هـای سـرکوبگر مشـتق از میلوئیـد در داخـل تومـور کـه نقشـی در سـرکوب سیسـتم ایمنـی تومـور دارنـد، جلوگیـری کـرد. در متاسـتازهای صفاقـی، ماننـد کارسـینوم سـروزی بـا درجـه بـالا (سـرطان تخمـدان پیشـرفته)، TAM هـا بیـش از ۵۰ درصـد از سـلول هـا را در ایمپلنـت هـای تومـور صفاقـی و آسـیتها تشـکیل مـی دهنـد [۴۲]. بیـان بیـش از حـد و ترشـح بیـش از حـد CathD همچنیـن در مزوتلیـوم امنتـوم مرتبـط بـا تومـور و آسـیتها در بیمـاران [۲۳] و محیطهـای تومـور تخمـدان مشـاهده شـده اسـت و مشـخص شـده اسـت که CathD یـک اثـر پیش‌آنژیوژنیـک در ریزمحیـط تومـور ایجـاد می‌کنـد [۱۱]. بنابرایـن، هـدف قـرار دادن CathD بـا اسـتفاده از روش ایمونوتراپـی ممکـن اسـت در درمـان سـرطان تخمـدان روشـی ایمـن تـر و موثرتـر باشـد. بـا ایـن حـال، فراهمی زیسـتی، هدف‌گیـری انتخابـی، و تحویـل دارو چالش‌هـای بزرگ‌تـری را ایجـاد می‌کنـد کـه بـه تحقیقـات بیشـتر نیـاز دارد. از طرفـی دیگـر بـه دلیـل پیچیدگـی ریزمحیـط تومـور، سیسـتم‌های مرسـوم دارورسـانی نمی‌تواننـد شـیمی‌درمان‌ها را در غلظـت مؤثـری بـرای کشـتن انتخابـی سـلول هـای سـرطانی ارائـه کنند بدیـن خاطـر مـی توانـد بـا عـوارض جانبـی ناتـوان کننـده همـراه باشـد. در سـال هـای اخیـر، نانوپزشـکی و علـوم زیربنایـی آن بـه طـور قابـل توجهـی بـه فراهمـی زیسـتی دارو و شـاخص درمانـی در درمـان سـرطان کمـک کـرده اسـت. نانوسـاختارها/ داروهـای شـیمیایی مـورد تاییـد FDA ماننـد فرمـول لیپوزومـی دوکسوروبیسـین (Doxil) (DOX یـا Caelyx)، دانوروبیسـین (DaunoXome) و پاکلیتاکسـل متصـل بـه آلبومیـن ((PTX Abraxane)) اسـتفاده شـده اسـت. بـا ایـن حـال، از نظـر بالینـی، ایـن فرمول‌هـا بـه دلیـل تحویـل ناکافـی بـه ریزمحیـط تومـور نسـبتاً موفـق بودنـد [۴۳]. و در ایـن راسـتا در تـلاش بـرای هـدف قـرار دادن CathD، یـک ترکیـب مبتنـی بـر گرافـن (اکسـید گرافـن) نیـز ایجـاد شـد کـه ایـن پروتئیـن را تجزیـه و جـذب می‌کنـد. ویژگـی هـای مهـم اکسـید گرافـن ماننـد بـار سـطحی، مسـاحت سـطح بـزرگ، ویژگـی هـای الکترونیکـی، واکنـش پذیـری شـیمیایی و فراهمـی زیسـتی خـوب بودنـد کـه از انهـا بـرای بـه دام انداختـن CathD در شـرایط آزمایشـگاهی اسـتفاده شـد [۱۶]. داده‌هـا نشـان دادنـد کـه جـذب CathD منجـر بـه دناتـوره شـدن ایـن آنزیـم روی سـطح اکسـید گرافـن می‌شـود. ایـن نتیجـه امیدوارکننـده همچنیـن در غلظت‌هـای پاییـن اکسـید گرافـن نیـز مشـاهده شـد. بنابرایـن، کارهـای تحقیقاتـی آینـده می‌توانـد بـه توسـعه بیشـتر بـرای ادغـام رسـاندن هدفمنـد و ایمـن اکسـید گرافـن بـه محل‌هـای تومـور و آزمایـش ایـن ترکیـب در ریزمحیـط تومـور در مدل‌هـای تومـور درون تنـی و نیـز بـه بررسـی ویژگی‌هـای هدف‌گیـری CathD بپـردازد.

نتیجه گیری

پیچیدگـی ریزمحیـط تومـور ماننـد تداخـل بیـن اجـزای سـلولی و غیـر سـلولی، همـراه بـا مانـع بـرای تحویـل دارو، چالش‌هـای بیشـتری را در کشـف اهـداف جدیدتـر در درمـان سـرطان ایجـاد می‌کنـد. بدیـن خاطـر امـروزه اسـتراتژی‌های ضـد سـرطان مرسـوم قوی‌تریـن سـلاح‌ها بـرای شکسـت تومـور بوده‌انـد، اگرچـه بسـیاری از ایـن اسـتراتژی‌ها دارای ضعفهایـی در نحـوه اثرگـزاری بودنـد زیـرا بسـیاری از تومورهـا در مـکان هـای ثانویه، درمانهـای موثـره را محـدود مـی کنـد بدین خاطـر امـروزه نیازمند روشـهایی نویـن بـر پایـه فاکتورهـای جدیدتـر و موثرتـری ماننـد CathD هسـتیم. از طـرف دیگـر درمان‌هـای ضـد رگ‌زایـی کنونـی، در ترکیـب بـا شـیمی‌درمانی‌ها، بقـای برخـی تومورهـا را بـا عـوارض جانبـی کـه می‌توانـد تهدیدکننـده زندگـی باشـد بـه طـور متوسـط افزایـش می‌دهنـد. بنابرایـن، اهـداف جدیدتـر در ریزمحیـط، ماننـد CathD خـارج سـلولی، کـه دارای عملکردهـای موثـر در فراینـد انژیوژنـز تومورهاسـت اکنـون CathD بـه عنـوان یـک پروتئیـن ترشـحی اصلـی موجـود در ریزمحیـط سـرطان شـناخته شـده اسـت. در طـول دو دهـه گذشـته مطالعـات نشـان داده اسـت کـه بیـان بیـش از حـد و ترشـح بیـش از حـد CathD در بسـیاری از انـواع سـرطان از جملـه سـرطان تخمـدان، سـرطان سـینه، سـرطان آندومتر،سـرطان ریـه، گلیومـا بدخیـم، ملانـوم و سـرطان پروسـتات مشـاهده شـده اسـت. همچنیـن در سـرطان سـینه، CathD بـه عنـوان یـک «نشـانگر» مرتبـط بـا متاسـتاز در نظـر گرفتـه می شـود. بـه مـا نویـد بیشـتری در کاهش پیشـرفت ایـن گـروه از سـرطانها را از طریـق تمرکـز بـر فرایندهـای درمانی مبتنـی بـر تنظیـم عملکـرد CathD در اینـده مـی توانـد بـه

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

دنبـال داشـته باشـد.

سپاسگزاری

نویسـندگان مقاله بـــر خـــود لازم می دانـــد از همـــکاری اساتید گـــروه بیوشـــیمی دانشـــکده دامپزشـکی دانشـــگاه شـهید چمـــران اهواز قدردانـــی کنـند.

تضاد منافع

هیـــچ گونـــه تعارض منافعـی از طـــرف نویســـندگان در مـورد مقالـــه مذکور گـــزارش نشـــده اســـت.

References

1. .Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, et all. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. Nature genetics. 2013 Apr;45(4):353-61..
2. Van Dam GM, Themelis G, Crane LM, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, et all. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor-α targeting: first in-human results. Nature medicine. 2011 Oct;17(10):1315-9. https://doi.org/10.1038/nm.2472
3. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, et all. Current challenges in cancer treatment. Clinical therapeutics. 2016 Jul 1;38(7):1551-66. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.026
4. Raavé R, van Kuppevelt TH, Daamen WF. Chemotherapeutic drug delivery by tumoral extracellular matrix targeting. Journal of Controlled Release. 2018 Mar 28;274:1-8. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.01.029
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013
6. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. Nature Reviews Cancer. 2017 Aug;17(8):457-74. https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51
7. Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, et all. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. BMC medicine. 2015 Dec;13(1):1-4. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0278-7
8. Paiva AE, Lousado L, Guerra DA, Azevedo PO, Sena IF, et all. Pericytes in the Premetastatic NichePericytes Form the Premetastatic Niche. Cancer research. 2018 Jun 1;78(11):2779-86. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3883
9. Alcaraz LB, Mallavialle A, David T, Derocq D, Delolme F, et all. A 9-kDa matricellular SPARC fragment released by cathepsin D exhibits pro-tumor activity in the triple-negative breast cancer microenvironment. Theranostics. 2021; 11 (13):6173. https://doi.org/10.7150/thno.58254
10. Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin D non-proteolytically induces proliferation and migration in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 and PI3K/AKT pathways. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2018 Jan 1;1865(1):25-33. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.10.005
11. Dubey V, Luqman S. Cathepsin D as a promising target for the discovery of novel anticancer agents. Current cancer drug targets. 2017 Jun 1;17(5):404-22. https://doi.org/10.2174/1568009616666161229145115
12. Cocchiaro P, De Pasquale V, Della Morte R, Tafuri S, Avallone L, et all. The multifaceted role of the lysosomal protease cathepsins in kidney disease. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2017 Dec 19;5:114.. https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00114
13. Winiarski BK, Cope N, Alexander M, Pilling LC, Warren S, et all. Clinical relevance of increased endothelial and mesothelial expression of proangiogenic proteases and VEGFA in the omentum of patients with metastatic ovarian high-grade serous carcinoma. Translational oncology. 2014 Apr 1;7(2):267-76. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.02.013
14. Ketterer S, Mitschke J, Ketscher A, Schlimpert M, Reichardt W, et all. Cathepsin D deficiency in mammary epithelium transiently stalls breast cancer by interference with mTORC1 signaling. Nature communications. 2020 Oct 12;11(1):5133. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18935-2
15. Whatmore JL, pranjol MZ. Cathepsin D in the tumor microenvironment of breast and ovarian cancers. Tumor Microenvironment:

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

serous ovarian cancer. Archives of gynecology and obstetrics. 2012 Aug;286:465-71.. https://doi.org/10.1007/s00404-012-2318-2

25. Lösch A, Schindl M, Kohlberger P, Lahodny J, Breitenecker G, et all. Cathepsin D in ovarian cancer: prognostic value and correlation with p53 expression and microvessel density. Gynecologic oncology. 2004 Feb 1;92(2):545-52.. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.016
26. Heinrich M, Neumeyer J, Jakob M, Hallas C, Tchikov V, et all. Cathepsin D links TNF-induced acid sphingomyelinase to Bid-mediated caspase-9 and-3 activation. Cell Death & Differentiation. 2004 May;11(5):550-63.. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401382
27. Dubey V, Luqman S. Cathepsin D as a promising target for the discovery of novel anticancer agents. Current cancer drug targets. 2017 Jun 1;17(5):404-22. .. https://doi.org/10.2174/1568009616616229145115
28. Beaujouin M, Baghdiguian S, Glondu-Lassis M, Berchem G, Liaudet-Coopman E. Overexpression of both catalytically active and-inactive cathepsin D by cancer cells enhances apoptosis-dependent chemo-sensitivity. Oncogene. 2006 Mar;25(13):1967-73.. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209221
29. Laurent-Matha V, Huesgen P, Masson O, Derocq D, Prébois C, et all. Proteolysis of cystatin C by cathepsin D in the breast cancer microenvironment. FASEB Journal. 2012 Dec;26(12):5172-81.. https://doi.org/10.1096/fj.12-205229
30. Maynadier M, Farnoud R, Lamy PJ, Laurent-Matha V, Garcia M, et all. Cathepsin D stimulates the activities of secreted plasminogen activators in the breast cancer acidic environment. International journal of oncology. 2013 Nov 1;43(5):1683-90.. https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2095
31. .Liu J, Yang L, Tian H, Ma Q. Cathepsin D is involved in the oxygen and glucose deprivation/reperfusion-induced apoptosis of astrocytes. International Journal of Molecular Medicine. 2016 Oct 1;38(4):1257-63.. https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2709
32. Gan P, Xia Q, Hang G, Zhou Y, Qian X, Wang X, et all. Knockdown of cathepsin D protects dopaminergic neurons against neuroinflammation-mediated neurotoxicity through inhibition of NF-κB signalling pathway in Parkinson's disease model. Molecular Players-Part A. 2020:1-6 https://doi.org/10.1038/ng.2563
16. Tabish TA, Pranjol MZ, Horsell DW, Rahat AA, Whatmore JL, et all. Graphene oxide-based targeting of extracellular cathepsin D and cathepsin L as a novel anti-metastatic enzyme cancer therapy. Cancers. 2019 Mar 6;11(3):319. https://doi.org/10.3390/cancers11030319
17. Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, et all. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2019 Dec;7:1-7. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0498-z
18. Cullen V, Lindfors M, Ng J, Paetau A, Swinton E, et all. Cathepsin D expression level affects alpha-synuclein processing, aggregation, and toxicity in vivo. Molecular brain. 2009 Dec;2:1-7. https://doi.org/10.1186/1756-6606-2-5
19. Wojtukiewicz MZ, Pogorzelska M, Politynska B. Immunotherapy for triple negative breast cancer: the end of the beginning or the beginning of the end?. Cancer and Metastasis Reviews. 2022 Sep;41(3):465-9. https://doi.org/10.1007/s10555-022-10060-4
20. Sheikh AM, Li X, Wen G, Tauqeer Z, Brown WT, et all. Cathepsin D and apoptosis related proteins are elevated in the brain of autistic subjects. Neuroscience. 2010 Jan 20;165(2):363-70.. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.035
21. Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, et all. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2019 Dec;7:1-7. .. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0498-z
22. Zhang M, Wu JS, Yang X, Pang X, Li L, et all. Overexpression cathepsin D contributes to perineural invasion of salivary adenoid cystic carcinoma. Frontiers in oncology. 2018 Oct 31;8:492. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00492
23. Masson O, Prébois C, Derocq D, Meulle A, Dray C, et all. Cathepsin-D, a key protease in breast cancer, is up-regulated in obese mouse and human adipose tissue, and controls adipogenesis. Plos one. 2011 Feb 2;6(2):e16452.. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016452
24. Chai Y, Wu W, Zhou C, Zhou J. The potential prognostic value of cathepsin D protein in

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2019 Apr;46(4):337-49. https://doi.org/10.1111/1440-1681.13052

33. Vangala G, Imhoff FM, Squires CM, Cridge AG, Baird SK. Mesenchymal stem cell homing towards cancer cells is increased by enzyme activity of cathepsin D. Experimental cell research. 2019 Oct 1;383(1):111494. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.07.007
34. Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin L induces proangiogenic changes in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 pathway. Current cancer drug targets. 2019 Mar 1;19(3):231-42. https://doi.org/10.2174/1568009618666180831123951
35. Derocq D, Prébois C, Beaujouin M, Laurent-Matha V, Pattingre S, et all. Cathepsin D is partly endocytosed by the LRP1 receptor and inhibits LRP1-regulated intramembrane proteolysis. Oncogene. 2012 Jun;31(26):3202-12. https://doi.org/10.1038/onc.2011.501
36. Birbrair A, Zhang T, Wang ZM, Messi ML, Olson JD, et all. Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2014 Jul 1;307(1):C25-38.. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00084.2014
37. Monickaraj F, McGuire P, Das A. Cathepsin D plays a role in endothelial-pericyte interactions during alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. The FASEB Journal. 2018 May;32(5):2539.. https://doi.org/10.1096/fj.201700781RR
38. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et all. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799
39. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, et all. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of clinical oncology. 2012 Jun 6;30(17):2039.. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0505
40. Stone RL, Sood AK, Coleman RL. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. The lancet oncology. 2010 May 1;11(5):465-75. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70362-6
41. Rodriguez M. Ziv-aflibercept use in metastatic colorectal cancer. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2013 Sep;4(5):348. . https://doi.org/10.6004/jadpro.2013.4.5.6
42. Gupta V, Yull F, Khabele D. Bipolar tumor-associatedmacrophagesinovariancancerastargets for therapy. Cancers. 2018 Sep 29;10(10):366. https://doi.org/10.3390/cancers10100366
43. Fernandes C, Suares D, Yergeri MC. Tumor microenvironment targeted nanotherapy. Frontiers in pharmacology. 2018 Oct 31;9:1230. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01230
44. Pirmoradi S, Dariushnejad H, Ghorbanzadeh V. The Role of Distinct Tumor Micro-Environments in the Heterogeneity of Metabolic Tumor Phenotypes. Yafteh. 2020;21(4).

[Downloaded from ijca.ir on 2025-08-02]